

Tratamento Crônico com *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* Reduz a Pressão Arterial e Melhora a Função Endotelial em Ratas Ovariectomizadas

Chronic Treatment with Panax ginseng and Angelica keiskei Decreases Blood Pressure and Improves Endothelial Function in Ovariectomized Rats

Nayara Formenton da Silva,¹ Luis Henrique Oliveira de Moraes,¹ Camila Pereira Sabadini,¹ Rita Cristina Cotta Alcântara,¹ Patrícia Corrêa Dias,¹ Gerson Jhonatan Rodrigues¹

Universidade Federal de São Carlos (UFSCar),¹ São Carlos, SP – Brasil

Resumo

Fundamento: A menopausa é um processo fisiológico natural que pode afetar diversos sistemas e órgãos, frequentemente levando ao aumento da pressão arterial. A combinação de *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* (Pg + Ak) é uma formulação conhecida por melhorar a função vascular.

Objetivo: Este estudo teve como objetivo avaliar os efeitos *in vivo* dessas plantas combinadas sobre os parâmetros cardiovasculares em ratas em menopausa induzida por ovariectomia.

Métodos: Vinte e quatro ratas Wistar com 70 dias de vida foram distribuídas aleatoriamente em três grupos: falso-operadas (Sham), ovariectomizadas (OVX) e ovariectomizadas tratadas com Pg + Ak (OVX + Pg + Ak). As ratas do grupo tratado com Pg + Ak receberam injeção intraperitoneal de 100 mg/kg/dia por duas semanas. A pressão arterial foi medida por pletismografia de cauda, e a função endotelial foi avaliada por meio de testes de reatividade vascular.

Resultados: Ao final do tratamento, a pressão arterial média no grupo Sham foi menor do que no grupo controle (OVX), e o tratamento com Pg + Ak melhorou a disfunção endotelial causada pela ovariectomia. Isso ficou evidente na restauração da vasodilatação dependente do endotélio nos anéis aórticos das ratas OVX tratadas com Pg + Ak, em comparação com as ratas OVX não tratadas.

Conclusões: Nossos achados sugerem que a combinação Pg + Ak reduz efetivamente a pressão arterial e reverte a disfunção endotelial em ratas ovariectomizadas.

Palavras-chave: Ovariectomia; Menopausa; Hipertensão; Fitoterapia; *Panax*.

Abstract

Background: Menopause is a natural physiological process that can impact various systems and organs, often leading to increased blood pressure. The combination of *Panax ginseng* and *Angelica keiskei* (Pg + Ak) is a formulation known to improve vascular function.

Objective: This study aimed to evaluate the *in vivo* effects of these combined plants on cardiovascular parameters in female rats experiencing menopause induced by ovariectomy.

Methods: Twenty-four 70-day-old female Wistar rats were randomly assigned to three groups: sham-operated (Sham), ovariectomized (OVX), and ovariectomized with Pg + Ak treatment (OVX + Pg + Ak). The rats in the Pg + Ak treatment group received an intraperitoneal injection of 100 mg/kg/day for two weeks. Blood pressure was measured using tail plethysmography, and endothelial function was assessed through vascular reactivity tests.

Results: At the end of the treatment, mean blood pressure in the SH group was lower than in the control group (OVX), and the Pg + Ak treatment improved the endothelial dysfunction caused by ovariectomy. This was evident in the restored endothelium-dependent vasodilation in the aortic rings of the OVX rats treated with Pg + Ak compared to untreated OVX rats.

Conclusions: Our findings suggest that the Pg + Ak combination effectively reduces blood pressure and reverses endothelial dysfunction in ovariectomized rats.

Keywords: Ovariectomy; Menopause; Hypertension; Herbal Medicine; *Panax*.

Full texts in English - <https://abccardiol.org/en/>

Correspondência: Gerson Jhonatan Rodrigues •

Universidade Federal de São Carlos Centro de Ciências Biológicas e da Saúde - Departamento de Ciências Fisiológicas – Rod. Washington Luís km 235 – SP-310 – CEP 13565-905, São Carlos, SP – Brasil

E-mail: gerson@ufscar.br

Artigo recebido em 22/10/2024, revisado em 04/04/2025, aceito em 07/05/2025

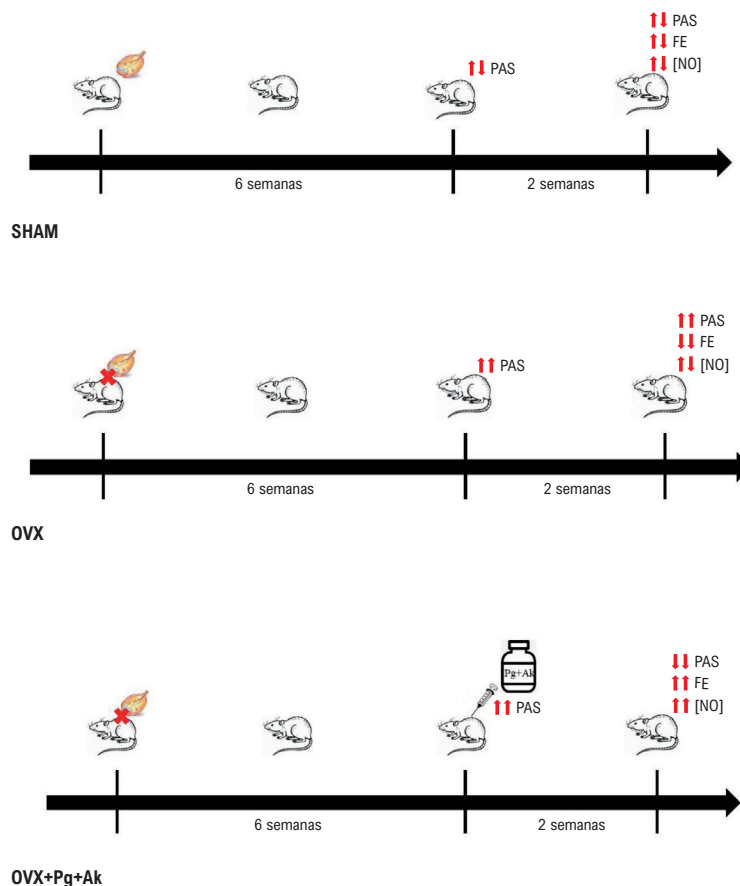
Editor responsável pela revisão: Marina Okoshi

DOI: <https://doi.org/10.36660/abc.20240685>

Figura Central: Tratamento Crônico com *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* Reduz a Pressão Arterial e Melhora a Função Endotelial em Ratas Ovariectomizadas



ABC Cardiol
Arquivos Brasileiros de Cardiologia



Arq Bras Cardiol. 2025; 122(8):e20240685

Representação cronológica de três grupos experimentais, A: SHAM (SH), B: ovariectomizada (OVX) e C: ovariectomizada tratada com *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* (OVX+Pg+Ak). PAS: pressão arterial sistólica; FE: função endotelial; [NO]: concentração sérica. A seta para cima (↑) indica aumento, a seta para baixo (↓) indica diminuição e as setas para cima e para baixo (↕) indicam nenhuma alteração.

Introdução

A menopausa é um processo fisiológico natural caracterizado pela cessação permanente da menstruação por 12 meses, geralmente relacionado à deficiência de estrogênio associada à idade e não vinculada a patologias. A idade mediana da menopausa é em torno de 51 anos. Embora a maioria das mulheres apresente sintomas vasomotores, a menopausa também afeta diversos sistemas do corpo, incluindo os sistemas urogenital, psicogênico e cardiovascular.¹⁻⁴ A redução dos níveis de estrogênio prejudica o eixo hipotálamo-hipófise-ovário, levando à falha no desenvolvimento endometrial, o que resulta em ciclos menstruais irregulares que, por fim, cessam completamente.⁵

O estrogênio desempenha um papel crucial na manutenção da função endotelial ao aumentar a síntese de óxido nítrico

(NO) no endotélio vascular. O NO difunde-se nas células musculares lisas vasculares, promovendo o relaxamento – um processo conhecido como vasodilatação dependente do endotélio (VDE). O estrogênio também contribui para a manutenção da função endotelial ao reduzir a síntese de endotelina-1, um potente vasoconstritor, nas células endoteliais. Durante a menopausa, a VDE diminui, enquanto a síntese de Endotelina-1 aumenta, ambos os fatores contribuindo para maior vasoconstrição.⁶

Além disso, a deficiência de estrogênio pode afetar diversos órgãos e sistemas, incluindo o sistema cardiovascular, aumentando o risco de doenças como a hipertensão. Segundo dados do *Global Burden of Disease*, a hipertensão é o principal fator de risco mortal entre mulheres em todo o mundo.⁷ A incidência de doenças cardiovasculares em

Artigo Original

mulheres pós-menopáusicas é de duas a seis vezes maior do que em mulheres pré-menopáusicas da mesma faixa etária.⁸ Para o manejo desses sintomas, a terapia de reposição hormonal (TRH) é frequentemente recomendada como forma de mitigar a deficiência de estrogênio, melhorando assim a qualidade de vida nos aspectos físicos, emocionais e sexuais.⁹ No entanto, devido aos efeitos colaterais conhecidos e às potenciais contraindicações da TRH, terapias botânicas alternativas têm sido cada vez mais reconhecidas como benéficas para essa população.¹⁰

Uma das espécies de ginseng mais amplamente utilizadas atualmente é o *Panax ginseng*, cultivado principalmente na Coreia e na China, responsável por uma parcela significativa da produção global de ginseng.¹¹ Os principais compostos ativos do *Panax ginseng* são os ginsenosídeos, que são saponinas triterpênicas. Grande parte das pesquisas sobre as propriedades farmacológicas e medicinais do *Panax ginseng* concentra-se nos ginsenosídeos, incluindo Rb1, Rg1, Rg3, Re e Rd.¹²

O ginseng demonstrou diversas atividades biológicas, incluindo propriedades anticancerígenas,^{13,14} antidiabéticos,^{15,16} e benefícios cardiovasculares, como auxiliar no tratamento da hipertensão.¹⁷⁻¹⁹ Os ginsenosídeos Rb1 e Rg1 apresentam efeitos anti-inflamatórios ao inibir a produção de antioxidantes e promover a síntese de NO.^{20,21} Além disso, esses ginsenosídeos possuem propriedades antioxidantes, prevenindo a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) por meio da estimulação do NO. O ginsenosídeo Rb1 e outros ginsenosídeos também combatem a disfunção endotelial ao ativar a via de sinalização SIRT1/AMPK, inibir a produção de EROs, ativar o receptor de estrogênio beta (ER-β) e aumentar a expressão da enzima superóxido dismutase (SOD).^{23,24}

Angelica keiskei, comumente conhecida como *ashitaba* ou “folha do amanhã”, é uma planta perene resistente, nativa da costa pacífica do Japão.²⁵ Essa planta tem ganhado atenção por suas propriedades medicinais, incluindo efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, hipoglicemiantes, antimicrobianos, antitumorais, hipotensivos, antifibróticos, laxativos, estimulantes e galactagogos.²⁵⁻²⁹ Embora os componentes ativos específicos da *Angelica keiskei* ainda não tenham sido identificados, mais de 100 compostos já foram isolados dela, incluindo chalconas, cumarinas e flavanonas.²⁹

Um produto conhecido como Mitochondrin® combina *Panax ginseng* e *Angelica keiskei*, apresentando uma tripla padronização de 8% de chalconas, 10% de flavanonas e 0,9% de ginsenosídeos Rb1, Rg1 e Rg3, proporcionando uma ação multialvo em diversos mecanismos epigenéticos. Esses componentes promovem a biogênese mitocondrial, essencial para a produção de energia e envelhecimento saudável, além de estimular o gasto calórico, reduzir o armazenamento de gordura e minimizar a inflamação por meio de efeitos antioxidantes.³⁰

Essas plantas são amplamente utilizadas na medicina tradicional chinesa por seus benefícios fisiológicos, que incluem a redução de radicais livres,^{31,32} controle da inflamação,^{33,34} regulação da coagulação,³⁵ promoção da produção de NO,³⁶ melhora do metabolismo da glicose,³⁷ e redução da disfunção mitocondrial.^{23,38} As terapias complementares têm ganhado

destaque como uma opção segura para o manejo dos sintomas da menopausa. Neste estudo, investigamos se a combinação única de *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* pode melhorar os parâmetros vasculares em ratas ovariectomizadas.

Materiais e Métodos

Animais e delineamento experimental

Vinte e quatro ratas Wistar fêmeas, com peso entre 200 g e 250 g, foram divididas aleatoriamente (cada animal recebeu um número e os grupos foram determinados por meio de um gerador de números aleatórios, evitando viés de seleção) em três grupos: ovariectomizadas (OVX) (n = 8), ovariectomizadas tratadas com extrato padronizado de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* (OVX + Pg + Ak) (n = 8) e falso-operadas (Sham) (n = 8). Todos os procedimentos com as ratas descritos neste trabalho foram realizados após uma semana de aclimação. Os animais foram mantidos em ciclo claro-escuro com alimento e água disponíveis *ad libitum* até o dia do experimento. Todos os animais foram pesados a cada duas semanas.

Indução da menopausa

Todos os animais dos grupos OVX foram submetidos à ovariectomia na 12ª semana de vida, devido à boa resposta à cirurgia evidenciada na literatura.³⁸ A técnica utilizada seguiu o protocolo de Zarrow,³⁹ e a anestesia foi realizada com uma associação de 13 mg/kg de xilazina e 33 mg/kg de base de cetamina por administração parenteral (intramuscular). Primeiramente, uma pequena incisão bilateral (1,0 – 1,5 cm) foi feita através da pele e da camada muscular, utilizando tesoura e pinça, aproximadamente 1 cm abaixo da última costela, perpendicular ao corpo do animal.

Para o procedimento, a cavidade peritoneal foi aberta, os ovários foram expostos e removidos, e uma sutura de náilon foi realizada logo abaixo da fímbria. Após a remoção dos ovários, uma incisão foi feita na musculatura e na pele com o fio de náilon. Os animais do grupo falso-operado (sham) foram submetidos ao mesmo procedimento cirúrgico, com os ovários sendo apenas exteriorizados da cavidade abdominal e depois recolocados, sem serem removidos. Após a cirurgia, foi respeitado um período de duas semanas de recuperação antes do início dos procedimentos com o protocolo de administração do extrato padronizado.

Medida da pressão arterial

Ao longo do tratamento, a pressão arterial sistólica dos animais foi medida por pletismografia em animais não anestesiados de cauda — antes da indução da menopausa, seis semanas após a indução e após o tratamento. As ratas foram colocadas em um aparato de contenção e aclimação, em um ambiente calmo e silencioso, por uma hora. Esse procedimento foi repetido algumas vezes para que os ratos se familiarizassem com o teste.

O pletismógrafo possui uma braçadeira de borracha e um sensor fotoelétrico de pulso que foi colocado ao redor da cauda do animal (modelo Power Lab 8/35, AD Instruments,

Pty Ltda, Colorado Springs, CO). Foram realizadas três medições consecutivas, considerando a média aritmética desses resultados como o valor da pressão.

Administração dos extratos padronizados de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei*

Os animais dos grupos que receberam o tratamento com extrato padronizado foram tratados com 100 mg/kg/dia por duas semanas, e o extrato padronizado foi administrado por via intraperitoneal.²³ Todos os animais foram pesados para que a dose do extrato padronizado fosse adequada. Os animais dos grupos que não receberam o tratamento com o extrato padronizado foram manuseados com a mesma frequência que os tratados. Os extratos padronizados da associação de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* (1:1) compõem a formulação de um produto registrado sob o nome comercial Mitochondrin®. Este produto apresenta tripla padronização: 8% de chalconas, 10% de flavanonas e 0,9% de ginsenosídeos Rb1, Rg1 e Rg3. Os extratos foram solubilizados em solução fisiológica (cloreto de sódio a 0,9%) imediatamente antes da administração.

Eutanásia e coleta de material biológico

Os animais, anestesiados com isofluorano, foram sacrificados por decapitação e alguns tecidos foram coletados para análises posteriores. A artéria torácica da aorta foi removida, isolada e cortada em anéis de aproximadamente 4 mm de comprimento, sendo mantida em solução de Krebs para o experimento de reatividade vascular. O útero foi coletado e fotografado para análises adicionais. O sucesso da cirurgia foi verificado por meio da atrofia uterina observada nos grupos ovariectomizados, em comparação ao grupo falso-operado, conforme pode ser verificado na Figura Central e no material suplementar (Imagem 1A). O sangue foi coletado em tubos Falcon logo após a eutanásia, para posterior obtenção de alíquotas de soro destinadas a testes bioquímicos.

Reatividade vascular

Os anéis aórticos dissecados após a eutanásia foram colocados em um banho de órgão isolado contendo 5 mL de solução de Krebs a 37 °C, pH 7,4, borbulhada continuamente com 95% de O₂ e 5% de CO₂, em um miógrafo isométrico (modelo Mulvany-Halpern 610 DMT-USA, Marietta, GA) e registrados por um sistema de aquisição de dados PowerLab8/SP (ADInstruments Pty Ltd., Colorado Springs, CO).

Primeiramente, os anéis aórticos foram submetidos a uma tensão de 1,5 g por trinta minutos para permitir a estabilização. Em seguida, a integridade endotelial foi avaliada utilizando a EC50 da fenilefrina (0,1 µmol/L) para contrair o vaso, seguida do relaxamento induzido por 1 µmol/L de acetilcolina. Os anéis foram descartados quando o relaxamento foi inferior a 80%, conforme o padrão estabelecido para ratos hipertensos com disfunção endotelial.⁴⁰

Os anéis aórticos íntegros foram submetidos a uma segunda contração com 0,1 µmol/L de fenilefrina e, então, foram construídas curvas concentração-resposta à acetilcolina (0,1 nmol/L a 0,1 mmol/L). A potência (pD₂) e o efeito relaxante máximo foram avaliados.

Medida do óxido nítrico

Para a avaliação dos níveis de NO, foi medida a concentração sérica dos produtos estáveis do NO, nitrito (NO₂⁻) e nitrato (NO₃⁻), conhecidos como NOx, conforme descrito anteriormente,⁴¹ utilizando o NO Analyzer 280i (Sievers, Boulder, CO, EUA).

Análise estatística

As análises estatísticas dos resultados foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism (versão 8.0.1). A distribuição dos dados foi avaliada quanto à normalidade por meio do teste de Shapiro-Wilk. Como os dados apresentaram distribuição normal, eles foram apresentados como média ± erro padrão da média (EP). As comparações entre todos os grupos foram realizadas utilizando ANOVA de uma via com o pós-teste de Newman-Keuls. Adotou-se um nível de significância de 95% (α = 0,05) para todas as análises estatísticas, garantindo que a probabilidade de erro tipo I permanecesse dentro de um limite aceitável para inferências robustas e confiáveis.

Resultados

A ovariectomia induziu elevação da pressão arterial sistólica, como pode ser observado no grupo OVX (141,62 ± 6,0 mmHg, n = 8) e no grupo OVX + Pg + Ak antes do tratamento (143,77 ± 5,79 mmHg, n = 8), em comparação ao grupo Sham (123,77 ± 4,16 mmHg, n = 8). O tratamento por duas semanas com a associação de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* induziu redução da pressão arterial sistólica em ratos OVX (OVX + Pg + Ak: 118,22 ± 4,8 mmHg, n = 8), em comparação ao grupo OVX sem tratamento (139,12 ± 7,1 mmHg, n = 8) (Figura 1).

O relaxamento dependente do endotélio induzido por acetilcolina está prejudicado nos anéis aórticos de ratos OVX (pD₂: 6,17 ± 0,16, n = 8; EM: 72,46 ± 4,03%, n = 8), em comparação ao grupo controle Sham (pD₂: 6,91 ± 0,19, n = 8; EM: 90,84 ± 1,78%, n = 8). O tratamento crônico com *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* (Pg + Ak) melhorou a VDE nos anéis aórticos de ratos OVX (pD₂: 6,83 ± 0,20, n = 8; EM: 89,75 ± 2,29%, n = 8), em comparação ao grupo OVX (pD₂: 6,17 ± 0,16, n = 8; EM: 72,46 ± 4,03%, n = 8), sem diferença entre OVX + Pg + Ak e Sham (Figuras 2A, 2B e 2C). Além disso, o tratamento crônico com *Panax ginseng* + *Angelica keiskei* (Pg + Ak) induziu aumento nos níveis sanguíneos de NO em ratos OVX (OVX + Pg + Ak: 50,69 ± 2,82 µM, n = 5), em comparação ao grupo OVX (31,45 ± 2,98 µM, n = 5) e ao grupo Sham (31,79 ± 2,11 µM, n = 5) (Figura 3).

Discussão

Neste estudo, observamos que o tratamento com *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* por duas semanas resultou em redução da pressão arterial, melhora da função endotelial e aumento nos níveis circulantes de NO. A ovariectomia induziu efetivamente disfunção endotelial e elevação da pressão arterial.

Artigo Original

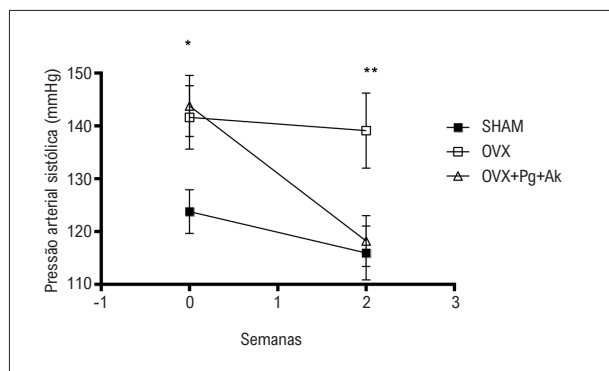


Figura 1 – Pressão arterial sistólica antes e após o tratamento de duas semanas. Cada ponto representa a média e o erro padrão da média (EP) dos dados obtidos a partir de determinações independentes. *Indica diferença ($p < 0,05$) nos valores de pressão arterial sistólica entre Sham vs. OVX e Sham vs. OVX + Pg + Ak antes do tratamento com Pg + Ak (tempo = 0). Indica a diferença ($p < 0,05$) entre os valores de pressão arterial sistólica dos grupos OVX vs. OVX + Pg + Ak após duas semanas de tratamento com Pg + Ak (tempo = 2); OVX: ratas ovariectomizadas; OVX + Pg + Ak: ratas ovariectomizadas tratadas com extrato padronizado de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei*.

O *Panax ginseng* é uma planta antiga com usos medicinais enraizada na medicina tradicional chinesa. Seus efeitos anti-hipertensivos, especialmente no sistema cardiovascular, são atribuídos, em parte, ao aumento de NO circulante derivado do endotélio. Essa planta ativa a enzima eNOS (óxido nítrico sintase endotelial), que converte a L-arginina em L-citrulina e NO, levando à ativação da enzima guanilato ciclase solúvel nas células musculares lisas, induzindo vasorrelaxamento e, consequentemente, redução da pressão arterial.^{19,42} Em nosso estudo, observamos esse efeito em ratas OVX. Os principais agentes responsáveis por esse mecanismo são os ginsenosídeos Rb1, Rg1 e Rg3, que estimulam a produção endotelial de NO.^{36,43}

Além disso, o Rg3 é reconhecido como o mais potente vasodilatador entre os ginsenosídeos. Sua ação envolve a inibição do tônus da musculatura lisa vascular por meio da prevenção do influxo de Ca^{2+} e estímulo ao efluxo de K^{+} .⁴⁴ Este estudo confirmou os efeitos hipotensores do *Panax ginseng* em ratas.⁴⁴ O ginsenosídeo Rg3 também promove o aumento da expressão de eNOS, intensificando a produção de NO e levando à vasodilatação.⁴⁵

Em relação aos extratos de *Angelica keiskei*, estudos indicam que eles exercem efeitos protetores vasculares contra a vasoconstrição induzida por fenilefrina por meio de mecanismos mediados por NO e fator relaxante derivado do endotélio.⁴⁶ Pesquisas também demonstraram que compostos como Xantoangelol (XAG) e 4-hidroxiderricina (4-HD) influenciam a função plaquetária, podendo prevenir doenças trombóticas.^{47,48} A capacidade de *Angelica keiskei* em reduzir o tempo de sangramento na cauda de camundongos sugere um efeito sobre a agregação plaquetária *in vivo*.⁴⁷

Uma revisão concluiu que o XAG pode inibir diretamente as funções da musculatura lisa ao reduzir o cálcio

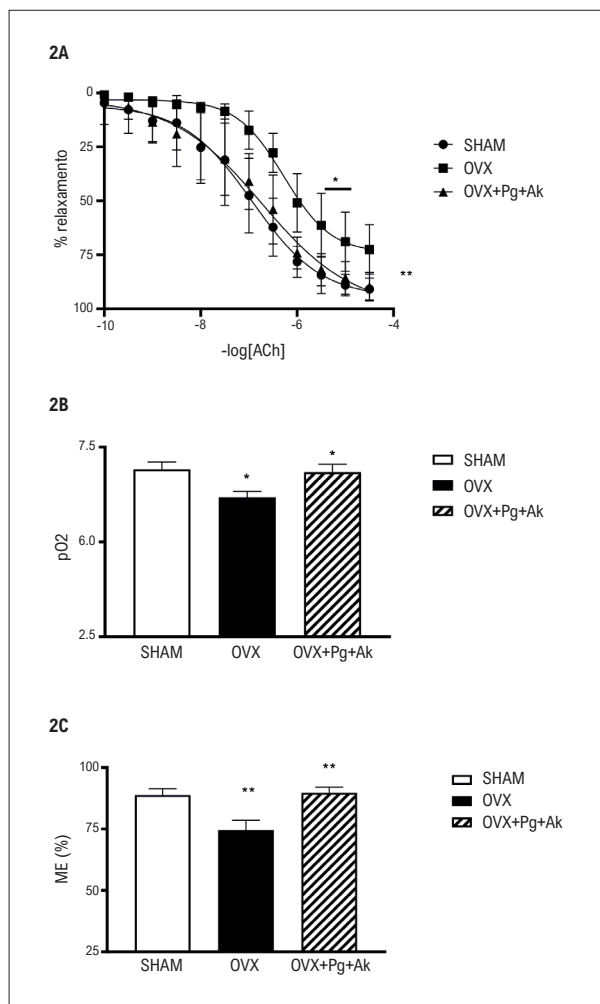


Figura 2 – Estudo da função endotelial em anéis de aorta isolados dos grupos Sham, OVX e OVX + Pg + Ak. Curvas concentração-efeito cumulativas foram realizadas para a acetilcolina em aortas pré-contraídas com fenilefrina. Cada ponto representa a média e o erro padrão da média (EP) dos dados obtidos a partir de determinações independentes. 2A e 2B; * Indica diferença ($p < 0,05$) nos valores de pD2 entre as aortas dos grupos Sham vs OVX e OVX vs OVX + Pg + Ak; 2A e 2C ** Indica diferença ($p < 0,01$) nos valores de Emax entre Sham vs OVX e OVX vs OVX + Pg + Ak; OVX: ratas ovariectomizadas; OVX + Pg + Ak: ratas ovariectomizadas tratadas com extrato padronizado de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei*.

intracelular livre (Ca^{2+}), enquanto a 4-hidroxiderricina suprime a elevação de Ca^{2+} induzida por fenilefrina.²⁹ Flavonoides presentes na *Angelica keiskei* possuem uma estrutura complexa que inibe a enzima conversora de angiotensina, uma enzima-chave na regulação da pressão arterial. Esses compostos flavonoides atuam como agentes anti-hipertensivos, reduzem o estresse e inibem a atividade oxidativa da enzima conversora de angiotensina.⁴⁹

Embora alguns estudos tenham examinado os efeitos biológicos combinados de *Panax ginseng* e *Angelica keiskei*,

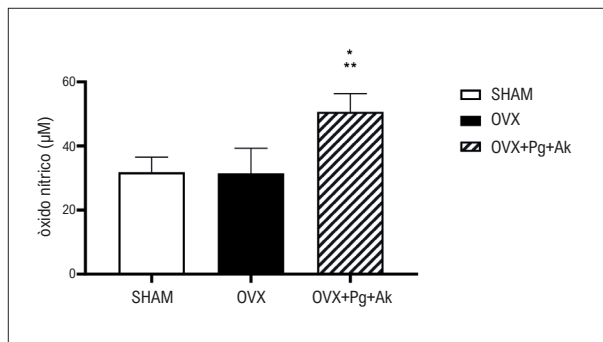


Figura 3 – Níveis de óxido nítrico (NO) no sangue de ratas ovariectomizadas (OVX) em comparação com os grupos OVX + Pg + Ak e Sham. *Indica diferença ($p < 0,05$) nos níveis de NO em OVX + Pg + Ak vs. OVX. Indica diferença ($p < 0,05$) nos níveis de NO no grupo OVX + Pg + Ak vs. Sham. OVX: ratas ovariectomizadas; OVX + Pg + Ak: ratas ovariectomizadas tratadas com extrato padronizado de *Panax ginseng* + *Angelica keiskei*.

nenhum deles focou em seus efeitos cardiovasculares. Muitos dos componentes individuais dessas plantas são conhecidos por beneficiar a saúde cardiovascular. Assim, a combinação desses extratos parece uma opção promissora para o tratamento de doenças cardiometabólicas.

Nossos achados sugerem que a combinação de *Panax ginseng* e *Angelica keiskei* pode promover melhorias de longo prazo na função vascular. O *Panax ginseng*, por meio de seus ginsenosídeos, ativa vias-chave de vasodilatação, enquanto a *Angelica keiskei* demonstrou diversos efeitos benéficos em distúrbios metabólicos e doenças associadas à inflamação, sendo os xantonolólis seus principais compostos ativos.

Uma limitação do estudo é que o grupo Sham foi submetido apenas à simulação cirúrgica sem receber solução salina, que foi utilizada como veículo para os tratamentos com plantas. Portanto, o grupo Sham não recebeu nenhum tratamento, o que pode limitar a interpretação das diferenças observadas entre os grupos tratados com as plantas e o grupo Sham. Além disso, os tratamentos com as plantas foram administrados por injeção intraperitoneal, o que, embora eficaz para o protocolo experimental, não reproduz totalmente a administração oral, que seria mais representativa do uso humano no dia a dia. Essa diferença na via de administração pode afetar a farmacocinética e a aplicabilidade geral dos achados para o tratamento em humanos.

Neste estudo, observamos melhora do relaxamento dependente do endotélio nos anéis aórticos do grupo OVX + Pg + Ak, sugerindo que a disfunção endotelial induzida pela ovariectomia pode ser revertida por meio do tratamento com *Panax ginseng* e *Angelica keiskei*. Nossos resultados indicam que esse tratamento combinado melhora a função endotelial e eleva os níveis circulantes de NO, o que provavelmente contribui para a redução observada da pressão arterial nas ratas OVX.

Conclusão

Em conjunto, nossos resultados mostram que a ovariectomia pode induzir elevação da pressão arterial

sistólica e disfunção endotelial, as quais foram reduzidas após duas semanas de tratamento com a associação de *Panax ginseng* e *Angelica keiskei*.

Agradecimentos

Agradecimentos especiais à Professora Evelin Capellari Cárnio do Departamento de Enfermagem Geral e Especializada da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, USP, Ribeirão Preto, SP, Brasil, pelos experimentos auxiliares de quantificação de nitrito e nitrato séricos com o equipamento NO Analyzer 280i.

Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Silva NF, Dias PC, Rodrigues GJ, Alcântara RCC; Obtenção de dados: Silva NF, Moraes LHO, Sabadini CP; Análise e interpretação dos dados: Silva NF, Moraes LHO, Sabadini CP, Rodrigues GJ; Análise estatística: Silva NF; Obtenção de financiamento: Rodrigues GJ; Redação do manuscrito: Silva NF, Dias PC, Alcântara RCC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo: Moraes LHO, Sabadini CP, Dias PC, Rodrigues GJ, Alcântara RCC.

Potencial conflito de interesse

A pesquisadora Patrícia Corrêa Dias, pós-doutoranda regularmente inscrita no programa de Pós-doutorado da UFSCar, atuou como coautora neste estudo. Declaramos que a referida coautora recebeu apoio financeiro da empresa Florian Fitoterápicos para ministrar palestra e colaborar no desenvolvimento de produtos, em temas distintos do tema abordado no artigo científico a ser publicado. A empresa Florian Fitoterápicos comercializa o produto testado nesta pesquisa, composto por *Panax ginseng* e *Angelica keiskei*, sob o nome comercial Mitochondrin®. Esclarecemos que a participação da coautora restringiu-se ao auxílio no desenho experimental e no auxílio da redação deste artigo, não havendo qualquer influência na quantificação ou acesso aos dados coletados.

Fontes de financiamento

O presente estudo foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP: 2022/01093-1 projeto regular). Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil (bolsas CNPq: 140181/2020-2) – bolsa da aluna

Vinculação acadêmica

Este artigo é parte de tese de doutorado de Nayara Formenton da Silva pelo Programa Interinstitucional de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas Associação Ampla.

Aprovação ética e consentimento informado

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais sob o número de protocolo 6449201120. Todos os procedimentos envolvidos nesse estudo estão de acordo com a Declaração de Helsinki de 1975, atualizada em 2013.

Uso de Inteligência Artificial

Os autores não utilizaram ferramentas de inteligência artificial no desenvolvimento deste trabalho.

Disponibilidade de Dados

Os conteúdos subjacentes ao texto da pesquisa estão contidos no manuscrito.

Referências

1. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA*. 2023 Feb 7;329(5):405-420. doi: 10.1001/jama.2022.24140. PMID: 36749328.
2. Soares CN. Depression and Menopause: An Update on Current Knowledge and Clinical Management for this Critical Window. *Med Clin North Am*. 2019;103(4):651-67. doi: 10.1016/j.mcna.2019.03.001.
3. Konicki AJ. Promoting Cardiovascular Health in Midlife Women. *Curr Obstet Gynecol Rep*. 2019;8:145-51. doi: 10.1007/s13669-019-00275-8.
4. Vishwakarma G, Ndetan H, Das DN, Gupta G, Suryavanshi M, Mehta A, et al. Reproductive Factors and Breast Cancer Risk: A Meta-Analysis of Case-Control Studies in Indian Women. *South Asian J Cancer*. 2019;8(2):80-4. doi: 10.4103/sajc.sajc_317_18.
5. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2023.
6. Nair AR, Pillai AJ, Nair N. Cardiovascular Changes in Menopause. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(4):e230421187681. doi: 10.2174/1573403X16666201106141811.
7. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global Burden of 87 Risk Factors in 204 Countries and Territories, 1990-2019: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223-49. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30752-2.
8. El Khoudary SR, Aggarwal B, Beckie TM, Hodis HN, Johnson AE, Langer RD, et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;142(25):e506-e532. doi: 10.1161/CIR.0000000000000912.
9. Steels E, Steele ML, Harold M, Coulson S. Efficacy of a Proprietary *Trigonella foenum-Graecum* L. De-Husked Seed Extract in Reducing Menopausal Symptoms in Otherwise Healthy Women: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Phytother Res*. 2017;31(9):1316-22. doi: 10.1002/ptr.5856.
10. Johnson A, Roberts L, Elkins G. Complementary and Alternative Medicine for Menopause. *J Evid Based Integr Med*. 2019;24:2515690X19829380. doi: 10.1177/2515690X19829380.
11. Park SH, Chung S, Chung MY, Choi HK, Hwang JT, Park JH. Effects of Panax Ginseng on Hyperglycemia, Hypertension, and Hyperlipidemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ginseng Res*. 2022;46(2):188-205. doi: 10.1016/j.jgr.2021.10.002.
12. Kim JH, Yi YS, Kim MY, Cho JY. Role of Ginsenosides, the Main Active Components of Panax Ginseng, in Inflammatory Responses and Diseases. *J Ginseng Res*. 2017;41(4):435-43. doi: 10.1016/j.jgr.2016.08.004.
13. Li X, Chu S, Lin M, Gao Y, Liu Y, Yang S, et al. Anticancer Property of Ginsenoside Rh2 from Ginseng. *Eur J Med Chem*. 2020;203:112627. doi: 10.1016/j.ejmech.2020.112627.
14. Guo YH, Kuruganti R, Gao Y. Recent Advances in Ginsenosides as Potential Therapeutics Against Breast Cancer. *Curr Top Med Chem*. 2019;19(25):2334-47. doi: 10.2174/1568026619666191018100848.
15. Zhou P, Xie W, He S, Sun Y, Meng X, Sun G, et al. Ginsenoside Rb1 as an Anti-Diabetic Agent and Its Underlying Mechanism Analysis. *Cells*. 2019;8(3):204. doi: 10.3390/cells8030204.
16. Bai L, Gao J, Wei F, Zhao J, Wang D, Wei J. Therapeutic Potential of Ginsenosides as an Adjuvant Treatment for Diabetes. *Front Pharmacol*. 2018;9:423. doi: 10.3389/fphar.2018.00423.
17. Irfan M, Kim M, Rhee MH. Anti-Platelet Role of Korean Ginseng and Ginsenosides in Cardiovascular Diseases. *J Ginseng Res*. 2020;44(1):24-32. doi: 10.1016/j.jgr.2019.05.005.
18. Luo BY, Jiang JL, Fang YF, Yang F, Yin MD, Zhang BC, et al. The Effects of Ginsenosides on Platelet Aggregation and Vascular Intima in the Treatment of Cardiovascular Diseases: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. *Pharmacol Res*. 2020;159:105031. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105031.
19. Kim JH. Pharmacological and Medical Applications of Panax Ginseng and Ginsenosides: A Review for Use in Cardiovascular Diseases. *J Ginseng Res*. 2018;42(3):264-9. doi: 10.1016/j.jgr.2017.10.004.
20. Zhou P, Lu S, Luo Y, Wang S, Yang K, Zhai Y, et al. Attenuation of TNF- α -Induced Inflammatory Injury in Endothelial Cells by Ginsenoside Rb1 via Inhibiting NF- κ B, JNK and p38 Signaling Pathways. *Front Pharmacol*. 2017;8:464. doi: 10.3389/fphar.2017.00464.
21. Kim MK, Kang H, Baek CW, Jung YH, Woo YC, Choi GJ, et al. Antinociceptive and Anti-Inflammatory Effects of Ginsenoside Rf in a Rat Model of Incisional Pain. *J Ginseng Res*. 2018;42(2):183-91. doi: 10.1016/j.jgr.2017.02.005.
22. Sohn SH, Kim SK, Kim YO, Kim HD, Shin YS, Yang SO, et al. A Comparison of Antioxidant Activity of Korean White and Red Ginsengs on H₂O₂-Induced Oxidative Stress in HepG2 Hepatoma Cells. *J Ginseng Res*. 2013;37(4):442-50. doi: 10.5142/jgr.2013.37.442.
23. Zheng Z, Wang M, Cheng C, Liu D, Wu L, Zhu J, et al. Ginsenoside Rb1 Reduces H₂O₂-Induced HUVEC Dysfunction by Stimulating the Sirtuin-1/AMP-Activated Protein Kinase Pathway. *Mol Med Rep*. 2020;22(1):247-56. doi: 10.3892/mmr.2020.11096.
24. Lü JM, Jiang J, Jamaluddin MS, Liang Z, Yao Q, Chen C. Ginsenoside Rb1 Blocks Ritonavir-Induced Oxidative Stress and eNOS Downregulation through Activation of Estrogen Receptor-Beta and Upregulation of SOD in Human Endothelial Cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):294. doi: 10.3390/ijms20020294.
25. Amalia R, Aulifa DL, Zain DN, Pebiansyah A, Levita J. The Cytotoxicity and Nephroprotective Activity of the Ethanol Extracts of *Angelica keiskei* Koidzumi Stems and Leaves Against the NAPQI-Induced Human Embryonic Kidney (HEK293) Cell Line. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:6458265. doi: 10.1155/2021/6458265.
26. Bae UJ, Ryu JH, Park BH, Bae EJ. *Angelica keiskei* Root Extract Attenuates Bile Duct Ligation-Induced Liver Injury in Mice. *J Med Food*. 2022;25(4):435-42. doi: 10.1089/jmf.2021.K.0174.
27. Noh S, Go A, Kim DB, Park M, Jeon HW, Kim B. Role of Antioxidant Natural Products in Management of Infertility: A Review of Their Medicinal Potential. *Antioxidants*. 2020;9(10):957. doi: 10.3390/antiox9100957.
28. Yoshioka Y, Samukawa Y, Yamashita Y, Ashida H. 4-Hydroxyderricin and Xanthoangelol Isolated from *Angelica Keiskei* Prevent Dexamethasone-Induced Muscle Loss. *Food Funct*. 2020;11(6):5498-512. doi: 10.1039/d0fo00720j.
29. Kil YS, Pham ST, Seo EK, Jafari M. *Angelica Keiskei*, an Emerging Medicinal Herb with Various Bioactive Constituents and Biological Activities. *Arch Pharm Res*. 2017;40(6):655-75. doi: 10.1007/s12272-017-0892-3.
30. Kim C, Kim MB, Lee SH, Kim YJ, Hwang JK. *Ashitaba* and Red Ginseng Complex Stimulates Exercise Capacity by Increasing Mitochondrial Biogenesis. *Korean J Food Sci Technol*. 2017;49(6):685-92. doi: 10.9721/KJFST.2017.49.6.685.
31. Qin LQ, Luo SY, Zhan ZH, Liu XX, Wang K. Determination of Antioxidant Compounds from Leaf and Stem of *Angelica Keiskei* by Gas Chromatography-Mass Spectrometry. *Asian J Chem*. 2014;26(16):5097-9. doi: 10.14233/ajchem.2014.16334.

32. Guo XQ, Wu JH, Liu C, Li JQ, Wang ZW, Yang KF. Comparison of Antioxidant Content and Oxidation Resistance of Stems and Leaves from *Angelica Keiskei* Koidzumi. *Food Ferment Ind.* 2013;39(8):122-7. doi: 10.13995/j.cnki.11-1802/ts.2013.08.003.
33. Chang HR, Lee HJ, Ryu JH. Chalcones from *Angelica Keiskei* Attenuate the Inflammatory Responses by Suppressing Nuclear Translocation of NF- κ B. *J Med Food.* 2014;17(12):1306-13. doi: 10.1089/jmf.2013.3037.
34. Fan J, Liu D, He C, Li X, He F. Inhibiting Adhesion Events by *Panax Notoginseng* Saponins and Ginsenoside Rb1 Protecting Arteries Via Activation of Nrf2 and Suppression of p38 - VCAM-1 Signal Pathway. *J Ethnopharmacol.* 2016;192:423-30. doi: 10.1016/j.jep.2016.09.022.
35. Ohkura N, Atsumi G, Ohnishi K, Baba K, Taniguchi M. Possible Antithrombotic Effects of *Angelica Keiskei* (Ashitaba). *Pharmazie.* 2018;73(6):315-7. doi: 10.1691/ph.2018.8370.
36. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The Role of Nitric Oxide on Endothelial Function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(1):4-18. doi: 10.2174/157016112798829760.
37. Zhang W, Jin Q, Luo J, Wu J, Wang Z. Phytonutrient and Anti-Diabetic Functional Properties of Flavonoid-Rich Ethanol Extract from *Angelica Keiskei* Leaves. *J Food Sci Technol.* 2018;55(11):4406-12. doi: 10.1007/s13197-018-3348-y.
38. Kalu DN. The Ovariectomized Rat Model of Postmenopausal Bone Loss. *Bone Miner.* 1991;15(3):175-91. doi: 10.1016/0169-6009(91)90124-i.
39. Zarrow MX. *Experimental Endocrinology: A Sourcebook of Basic Techniques.* Amsterdam: Elsevier; 2012.
40. Rodrigues GJ, Restini CB, Lunardi CN, Anjos M Neto, Moreira JE, Bendhack LM. Decreased Number of Caveolae in Endothelial Cells Impairs the Relaxation Induced by Acetylcholine in Hypertensive Rat Aortas. *Eur J Pharmacol.* 2010;627(1-3):251-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.11.010.
41. Pereira FH, Batalhão ME, Cármi EC. Correlation between Body Temperature, Blood Pressure and Plasmatic Nitric Oxide in Septic Patients. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014;22(1):123-8. doi: 10.1590/0104-1169.2896.2392.
42. Mohanan P, Subramaniyam S, Mathiyalagan R, Yang DC. Molecular Signaling of Ginsenosides Rb1, Rg1, and Rg3 and their Mode of Actions. *J Ginseng Res.* 2018;42(2):123-32. doi: 10.1016/j.jgr.2017.01.008.
43. Hien TT, Kim ND, Pokharel YR, Oh SJ, Lee MY, Kang KW. Ginsenoside Rg3 Increases Nitric Oxide Production Via Increases in Phosphorylation and Expression of Endothelial Nitric Oxide Synthase: Essential Roles of Estrogen Receptor-Dependent PI3-Kinase and AMP-Activated Protein Kinase. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2010;246(3):171-83. doi: 10.1016/j.taap.2010.05.008.
44. Nagar H, Choi S, Jung SB, Jeon BH, Kim CS. Rg3-Enriched Korean Red Ginseng Enhances Blood Pressure Stability in Spontaneously Hypertensive Rats. *Integr Med Res.* 2016;5(3):223-9. doi: 10.1016/j.imr.2016.05.006.
45. Verma T, Sinha M, Bansal N, Yadav SR, Shah K, Chauhan NS. Plants Used as Antihypertensive. *Nat Prod Bioprospect.* 2021;11(2):155-84. doi: 10.1007/s13659-020-00281-x.
46. Matsuura M, Kimura Y, Nakata K, Baba K, Okuda H. Artery Relaxation by Chalcones Isolated from the Roots of *Angelica Keiskei*. *Planta Med.* 2001;67(3):230-5. doi: 10.1055/s-2001-12011.
47. Ohkura N, Ohnishi K, Taniguchi M, Nakayama A, Usuba Y, Fujita M, et al. Anti-Platelet Effects of Chalcones from *Angelica Keiskei* Koidzumi (Ashitaba) in Vivo. *Pharmazie.* 2016;71(11):651-4. doi: 10.1691/ph.2016.6678.
48. Son DJ, Park YO, Yu C, Lee SE, Park YH. Bioassay-Guided Isolation and Identification of Anti-Platelet-Active Compounds from the Root of Ashitaba (*Angelica Keiskei* Koidz.). *Nat Prod Res.* 2014;28(24):2312-6. doi: 10.1080/14786419.2014.931389.
49. Widiarsari S. Inhibition Angiotensin Converting Enzyme Mechanism by Flavonoid in Hypertension. *Collab. Med. J.* 2018;1(2):30-44.

*Material suplementar

Para informação adicional, por favor, clique aqui.



Este é um artigo de acesso aberto distribuído sob os termos da licença de atribuição pelo Creative Commons